N° 344

DE L'ATROPINE

SYNTHÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

le 25 juin 1884

PAR

Albert RESSAYRE

Né à Moissac (Tarn-et-Garonne)

Pharmacien de 2me classe

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1re classe

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CRISTIN, SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5
1884

École Supérieure de Pharmacie de Montpellier.

PROFESSEURS

MM. J. E. DIACON (I. P.), DIRECTEUR *Chimie générale.*

J.-E. PLANCHON ✠ ✠✠ (I.P.) *Histoire naturelle des médicaments. Botanique.*

F. JEANJEAN (I. P.) ..... *Chimie analytique et Toxicologie.*

L. SOUBEIRAN ✠✠✠✠..... *Pharmacie.*

A. IMBERT..... *Physique.*

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM. MASSOL, chargé du cours..... *Minéralogie.*
COURCHET, chargé du cours... *Matière médicale.*

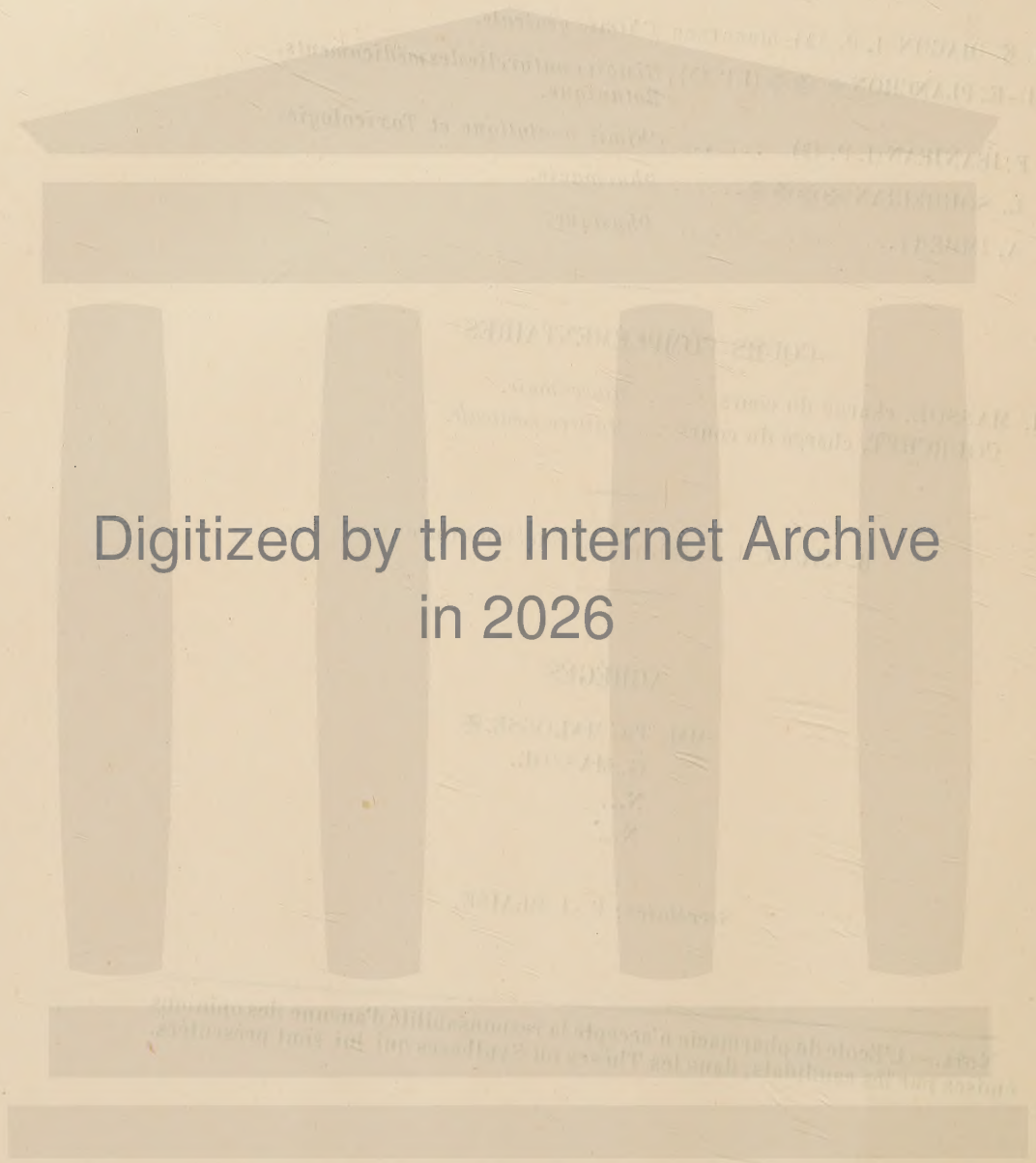
B. CAUVY (I. P.), professeur honoraire

AGRÉGÉS

MM. TH. MALOSSE ✠.
G. MASSOL.
N...
N...

Secrétaire : F.-J. BLAISE.

NOTA.— L'Ecole de pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544308_0065

A MA FAMILLE

A MES MAITRES

A. Ressayre.

A Monsieur SAINT PLANCAT

Pharmacien de 1re classe de l'école supérieure de Paris

Hommage et reconnaissance.

A mon meilleur ami

Charles MESTRE

Pharmacien de 1re classe

Meis et Amicis

A. RESSAYRE.

INTRODUCTION

Le sujet du modeste travail que nous présentons à nos Juges et sur lequel nous appelons toute leur indulgence, se rapporte à un chapitre le plus intéressant peut-être de la pharmacie chimique. Aussi, avons-nous cru utile de rappeler, dès le début, les travaux qui ont, en France, précédé et préparé la mémorable découverte des alcaloïdes.

Depuis longtemps déjà, le problème de l'analyse immédiate des végétaux était posé dans l'esprit des alchimistes, lorsqu'il parut officiellement, dès la fin du XVII[e] siècle, à l'ordre du jour des délibérations scientifiques.

Ce qui frappe surtout dans l'ensemble des recherches auxquelles il donna lieu, c'est le peu de consistance des opinions émises à ce sujet par les chimistes du temps.

Après avoir admis, en effet, l'existence de deux espèces de principes, d'où les corps tirent leurs propriétés : les principes passifs «phlegme et terre», les principes actifs et formels, à la vertu pénétrante et subtile : l'esprit, le soufre et le sel; après s'être livrés avec une ardeur semblant émaner de convictions profondes, à l'examen des plantes dont ils effectuent plus de quatorze cents analyses, les voilà niant tout à coup le résultat pressenti et désespérant de jamais l'atteindre, parce qu'ils n'ont pu encore le dégager de leurs essais.

Ne trouvons-nous pas, en effet, dans Lémery (le père) qu'il faut renoncer à extraire les sels essentiels du suc des plantes, et, qu'au reste, « il ne faut pas séparer ce que Dieu à joint. » Et Boerhaave n'écrit-il pas, qu'ils agissent en vain, les chimistes qui promettent devoir démontrer, par

leur art, que ces parties des végétaux séparées des autres ont la même force que la plante entière?

Ainsi la solution du problème un instant entrevue, se trouva retardée, mais heureusement que ce profond découragement qui avait succédé à l'enthousiasme des premiers jours, ne fut pas de longue durée.

Et dès 1734, c'est-à-dire, 15 ans après la publication d'un mémoire dans lequel Leméry, le fils, précisait le but que les chimistes devaient atteindre, à savoir : la séparation des différentes parties composantes des végétaux et non leur destruction par la violence du feu ; dès 1734, disons-nous, Baulduc indiqua une nouvelle méthode: l'emploi de l'eau comme dissolvant et se servit même de quelques réactifs, tels que la chaux, les cendres de «bois neuf», etc., afin d'éliminer les substances pouvant gêner la cristallisation des sels, «c'est-à-dire du principe actif.»

La méthode imaginée par Baulduc était destinée à faire un grand chemin ; nous la retrouvons amplifiée de toutes les ressources apportées par les découvertes de la chimie moderne, dans les procédés de préparation des alcaloïdes, mais il faut arriver à Lavoisier et à son école pour voir prendre rang définitivement dans le groupe des faits acquis, la connaissance des principes actifs d'origine végétale.

Nous devons à Fourcroy une liste des principes immédiats des végétaux, publiée dans le septième volume du système des connaissances chimiques, 1801. Les principes immédiats des végétaux sont, dit-il, des matières variant dans leurs proprietés qu'on peut séparer des diverses parties des plantes, et surtout de la même partie, et qui par leur arrangement et leur constitution dans cette partie la constituaient immédiatement. Ce n'est pas ainsi qu'on entend de nos jours le principe immédiat qui est un corps dont on ne peut séparer plusieurs sortes de matières sans en altérer la nature. Aussi,

des composés ne répondant pas à cette définition, figurent-ils dans le tableau de Fourcroy, que voici: la sève, l'extractif, l'huile fixe, la gomme résine, le muqueux, le tannin, la cire, le baume, le sucre, l'amidon, l'huile volatile, le caouthouc, l'albumine, le glutineux, le camphre, le ligneux, l'acide, la matière colorante, la résine, le suber.

C'est Vauquelin qui rangea l'extractif parmi les principes immédiats.

Puis vint Derosne qui étudia l'opium et découvrit la narcotine.

Désormais la connaissance des alcalis végétaux était un fait dont l'accomplissement n'attendait plus qu'une formule qui le consacrât. Il était réservé à un étranger d'attacher son nom à la découverte des alcaloïdes. Serturner, pharmacien allemand, sut caractériser la morphine en 1817. Dans un mémoire étendu, il démontra à la fois que la morphine est le principe actif dominant de l'opium et qu'elle se combine aux acides pour former des sels définis à la manière des hydrates alcalins et de l'ammoniaque.

Nous terminerons ici ces quelques considérations préliminaires. En faisant l'histoire chimique et pharmacologique de l'atropine, nous retracerons une partie des nombreux travaux qui suivirent ceux déjà cités dans le préambule et auxquels la France prit une large part.

Notre travail sera divisé en quatre chapitres:

Le premier chapitre aura pour objet la découverte de l'atropine; ses différents modes de préparation; ses propriétés et sa constitution chimique.

Dans le deuxième, nous examinerons les sels les plus usités de cet alcaloïde et ses principaux composés.

L'étude des effets physiologiques formera le troisième chapitre.

Enfin, le quatrième sera réservé à la partie thérapeutique et pharmaceutique.

Nous ne prétendons pas dans notre synthèse offrir de nouvelles découvertes; notre seule intention, en faisant ce travail, a été d'arriver par tous nos soins à rassembler le plus fidèlement possible tous les documents anciens ou nouveaux, qui ont trait à l'histoire de l'atropine et d'en former un tout pouvant faciliter l'étude si intéressante de cet alcaloïde de la belladone.

DE L'ATROPINE

CHAPITRE Ier

DÉCOUVERTE DE L'ATROPINE. — SES DIFFERENTS MODES DE PRÉPARATION. — SES PROPRIÉTÉS. — SA CONSTITUTION CHIMIQUE.

Parmi les nombreux chimistes qui ont attaché leurs noms à la recherche du principe actif de la belladone, nous citerons : Vauquelin, Brandes, Paugny, Kange, Tillay, d'abord. Vauquelin fit connaître quelques essais analytiques faits sur l'*Atropa belladona*, et Brandes signala l'atropine sous la forme de «supermalate d'atropine», accompagné d'une substance singulière à laquelle il donnait le nom de pseudotoxine. Mais les travaux de ce dernier ne furent pas suffisamment confirmés. A cette même époque (1830-1833) parurent en Allemagne les travaux de MM. Geiger et Hesse, d'une part, et ceux de M. Mein, pharmacien à Neustadt-Göders, d'autre part.

MM. Geiger et Hesse retirèrent l'atropine de l'extrait préparé avec les tiges et les feuilles de la belladone. M. Mein la retira de la racine, et il l'obtint le premier à l'état de pureté. C'est donc à M. Mein que revient l'honneur de la découverte de l'alcaloïde que nous allons étudier.

L'atropine existe dans toutes les parties de la belladone, mais certains organes en sont pourvus plus abondamment que d'autres.

D'après Lefort, cité par Gubler, les fruits, les feuilles, et surtout les graines en contiennent une plus forte proportion que les racines. A l'appui de cette opinion, viennent se placer les résultats fournis à M. Gunther (Soc. ph., Br. 1869) par le dosage des alcaloïdes dans les différentes parties de l'Atropa Belladona. Ces résultats sont consignés dans le tableau suivant:

PARTIES DES PLANTES ANALYSÉES	QUANTITÉ de parties des plantes employées	QUANTITÉ d'alcaloïdes trouvée	QUANTITÉ d'humidité dans l'objet employé
Feuilles	50 grammes	0.1016	75.70 p. 100
Tiges	50 —	0.0211	71.10 —
Fruits mûrs	50 —	0.1064	74.60 —
Graines	40 —	0.1338	13.20 —
Fruits verts	50	0.0985	79.76 —
Racines	64 —	0.0396	70.60 —

Antérieurement à la publication des expériences de M. Gunther, M. Delpech (Thèse, Paris, juin, 1861), comparant l'énergie thérapeutique des différents extraits de feuilles de solanées à celle des extraits de racines, arrive à conclure, pour la belladone, notamment, en faveur des racines: «J'ai »observé, dit-il, que dans l'emploi médical on accordait à la »racine de belladone (base de la poudre Wezler) une action »beaucoup plus énergique qu'à la poudre de feuilles, raison »pour laquelle, du reste, elle est habituellement prescrite à »dose plus faible.» L'auteur ajoute que Geiger et plusieurs chimistes allemands emploient presque exclusivement la racine pour obtenir l'atropine; puis il invoque l'autorité du

Docteur Hirtz, auquel l'essai chimique comparatif de l'extrait de feuilles et de l'extrait de racines de belladone montre que l'effet de l'extrait de racine comparé à celui des feuilles est comme cinq est à un.

Tandis que 375 grammes de feuilles sèches de belladone ne donnent à M. Delpech que 75 grammes d'extrait, le rendement d'une égale quantité de racine s'élève jusqu'à 90 grammes; de plus, l'expérience physiologique lui montre que l'action mydriatique de l'extrait de racine est beaucoup plus intense que celle de l'extrait de feuilles.

La différence qui existe entre les résultats obtenus par M. Delpech et ceux obtenus plus tard par M. Gunther tient probablement à ce que les essais n'ont pas été faits de part et d'autre sur des végétaux de même âge.

On sait, en effet, que la proportion de principe actif d'une manière générale, varie avec l'âge plus ou moins avancé de la plante. Pour la belladone, cette variation se fait sentir, encore plus, dans la racine que dans les feuilles. M. Lefort a prouvé que la racine de belladone de trois à quatre ans donne de 0,47 à 0,49 p. 100 d'atropine, tandis que celle de huit à neuf ans en fournit seulement de 0,25 à 0,31 p. 100. Dans des racines de même âge, recueillies sur des individus cultivés ou sauvages, la quantité d'alcaloïde est assez constante. L'idéal serait alors d'employer toujours des racines de même âge, pour la préparation de l'extrait et pour l'extraction de l'atropine. Au point de vue commercial, la chose nous paraît impossible, les garanties de provenance et de récolte étant insuffisantes.

Si donc, rejetant les résultats des expériences de M. Gunther, nous réservant d'ailleurs de revenir plus loin sur la question, à propos des différents modes de dosage des alcaloïdes, nous acceptons l'opinion de MM. Hirsch et Delpech; nous pensons d'un autre côté, comme M. Regnault, que la

substitution des racines aux feuilles, dans les préparations pharmaceutiques, présente plus d'inconvénients que d'avantages. Est-ce à dire, toutefois que les feuilles soient à l'abri de tout reproche? Non certes, car l'humidité atmosphérique et les radiations lumineuses les altèrent. Quand on les fait dessécher lentement, surtout si elles renferment une grande quantité d'eau de végétation, elles changent d'aspect, et alors même qu'on les loge dans des flacons colorés, elles s'altèrent et donnent lieu à une production d'ammoniaque aux dépens des principes actifs comme l'atropine (M. Gille).

Dans les procédés de préparation de l'atropine, que nous allons maintenant passer en revue, nous verrons tour à tour employées les feuilles et la racine. Il semble bien difficile d'établir à cet égard une règle quelconque, comme nous le prouve déjà ce qui précède, et comme va nous le prouver ce qui suit: le premier procédé, en date, est celui de Mein. Nous le donnons *in extenso*, tel qu'il fut décrit, en 1834, par A. G. Vallet (*Journal Pharm. et Chirur.*, t. xx, 20e année, 1834, pag. 88 et suiv.)

Procédé de Mein.

On prend environ 24 parties de racines sèches de belladone provenant des plantes âgées de deux à trois ans, bien nourries, pesantes, et présentant à la cassure un faible éclat résineux; on les réduit en poudre extrêmement fine, et on les met en digestion avec 60 parties d'alcool de 86 à 90 p. 100; on prolonge le contact pendant plusieurs jours. Alors on exprime fortement, et on traite de nouveau le résidu par une égale quantité d'alcool. Les teintures réunies et filtrées sont mêlées avec une partie d'hydrate de chaux pulvérulent, et le mélange est agité souvent pendant 24 heures. Après avoir séparé par le filtre la liqueur du dépôt abondant qui s'est formé, on y ajoute de l'acide sulfurique, étendu goutte à

goutte, jusqu'à ce qu'il y ait un léger excès de ce dernier. Le sulfate de chaux qui se précipite oblige de filtrer encore une fois. Alors la liqueur alcoolique est mise dans une cornue; la distillation est poussée jusqu'à moitié ou même un peu plus; on ajoute au résidu de la cornue 6 ou 8 parties d'eau pure, et on fait chauffer la liqueur à un feu très doux dans une capsule à évaporation, jusqu'à ce que tout l'alcool soit dégagé. Le liquide restant est filtré, s'il est nécessaire, et rapproché avec précaution jusqu'au tiers. Alors après le refroidissement on y ajoute par gouttes, et en remuant légèrement, une solution concentrée de carbonate de potasse dans l'eau, jusqu'à ce que la liqueur ne se trouble plus, et on laisse le mélange en repos pendant quelques heures; cette dernière addition a pour but de précipiter une résine jaunâtre qui, dissoute dans de l'alcool, lui donne un aspect irisé et qui met un grand obstacle à la cristallisation de l'atropine. Si la liqueur, qui contient du sulfate d'atropine, est suffisamment rapprochée, ou n'est pas trop pauvre en atropine, elle se prend ordinairement en masse gélatineuse, au bout de quelque temps de repos, après l'addition de la solution de carbonate de potasse. On décante les eaux-mères avec précaution, ou bien on les sépare à l'aide du filtre, et on y ajoute de nouveau de la solution de carbonate de potasse jusqu'à ce qu'elles ne se troublent plus.

Le mélange, qui ne tarde pas à se prendre, abandonné à lui-même pendant douze ou vingt-quatre heures, offre souvent à sa surface ou dans la masse des points blancs étoilés d'atropine cristallisée. Par l'agitation, les molécules de la masse gélatineuse se rapprochent beaucoup et abandonnent une grande quantité d'eaux-mères que l'on en sépare autant que possible au moyen de filtres et de la compression entre des feuilles de papier brouillard.

Comme l'atropine, récemment précipitée, encore humide

et impure, perd beaucoup par le lavage à l'eau, on la fait préalablement sécher, puis on en forme une pâte avec de l'eau; on enlève promptement l'eau du lavage par la compression entre des feuilles de papier, et on fait de nouveau sécher le résidu. On dissout cette atropine, encore impure, dans cinq fois son poids d'alcool; on filtre la dissolution, on ajoute à celle-ci six ou huit fois son volume d'eau pure. La liqueur devient laiteuse par cette addition, ou prend bientôt cet aspect par l'évaporation de l'alcool en excès; au bout de douze à vingt-quatre heures, on trouve l'atropine déposée en cristaux groupés et de couleur jaune-clair. Après l'avoir lavée avec quelques gouttes d'eau, on la met sur du papier brouillard et on la fait sécher.

Les cristaux obtenus sont de nouveau traités comme l'a été l'atropine impure, et donnent un alcaloïde presque blanc et cristallisé régulièrement; 12 onces 384 grammes de racine de belladone n'ont fourni à M. Mein qu'environ 20 grains, 1 gr. 06 d'atropine pure.

C'est le procédé de Mein, perfectionné quant aux détails de manipulation, que M. E. Caventou décrit dans le dictionnaire de Wurtz: «On épuise par de l'alcool concentré la racine de belladone grossièrement pulvérisée, puis la solution filtrée est mélangé avec une quantité de chaux éteinte, égale au vingtième du poids de la racine et agitée fréquemment. On laisse quelques heures en contact, on filtre et on sature la teinture alcoolique par un léger excès d'acide sulfurique. Il se forme du sulfate de chaux qu'on sépare par la filtration, on évapore les deux tiers de l'alcool, et après refroidissement, on ajoute peu à peu une solution concentrée de carbonate de potasse, jusqu'à précipitation d'une matière résineuse, grise, brunâtre, qui souille l'atropine. Après un repos de vingt-quatre heures, on filtre et on traite de nouveau par le carbonate de potasse tant qu'il se forme un précipité.

Ce dernier est, le lendemain, recueilli sur un filtre, séché par légère pression entre des feuilles de papier, puis épuisé par de l'alcool à 90°, avec agitation constante accompagnée d'addition de noir animal ; nouvelle et dernière filtration suivie de l'évaporation partielle de l'alcool. Enfin, cristallisation de l'atropine, au sein de la liqueur abandonnée dans un endroit frais et obscur.

Au lieu d'évaporer l'alcool, on peut mêler la solution alcoolique avec six fois son volume d'eau. Cette dernière opération est basée sur le peu de solubilité de l'atropine dans l'eau; 1 partie d'atropine se dissout dans 2 1\2 d'alcool froid, et à peine dans 190 ou 200 parties d'eau.

Procédé de Feiger.

M. Feiger agit de la façon que nous venons d'indiquer, mais il recommande plus spécialement deux points : 1° le choix d'une racine de belladone récente et sèche ; 2° dans la première addition de carbonate de potasse en dissolution, une grande circonspection, afin d'éviter que la liqueur ne devienne alcaline. Ce soin doit être pris, en raison de ce fait que l'alcaloïde, précipité de ses sels par les carbonates, se redissout facilement dans un excès de réactif.

Procédé de Richler.

Au lieu d'employer la racine, l'auteur emploie les feuilles sèches de belladone. La colature obtenue et aiguisée d'acide chlorhydrique est précipitée par le tannin. Le précipité, lavé et égoutté sur un filtre, est mêlé avec de la potasse caustique. Le tout est agité avec de l'éther qui dissout l'atropine.

Procédé de Rabourdin.

Ce procédé adopté par la commission de la société de pharmacie (Deschamps) est devenu le procédé du codex. Pour l'appliquer, on prend:

Racine de belladone fraîche.	10000 gr.
Potasse caustique.....	Q.S.
Chloroforme.....	200 gr.
Alcool à 90°.....	Q.S

On écrase la racine de belladone, on l'humecte avec de l'eau, on exprime le suc. On délaie le résidu dans une petite quantité d'eau et on exprime de nouveau.

Les liquides réunis sont laissés en repos pendant quelques heures durant lesquelles se forme un dépôt de matière féculente. On sépare ces dernières par décantation, puis on fait bouillir dans une bassine de cuivre, afin de coaguler et l'on filtre.

La liqueur étant refroidie, on y verse de la potasse caustique jusqu'à réaction franchement alcaline, et on ajoute 100 grammes du chloroforme prescrit. On introduit le tout dans un flacon bien bouché, et, à l'aide d'un entonnoir à robinet, on sépare le chloroforme du liquide aqueux. Ce dernier est agité avec les 100 grammes restant de chloroforme. On réunit les solutions chloroformiques, et on les filtre, en couvrant l'entonnoir par un obturateur, et on distille au bain-marie, en ayant soin de bien refroidir le récipient pour condenser le chloroforme. Le résidu de la distillation est mis ensuite à bouillir avec de l'alcool à 90°; on décolore par le noir animal lavé; on filtre la liqueur bouillante et on l'abandonne à l'évaporation spontanée.

Procédé de Gunther.

Ce procédé a été appliqué plus particulièrement par l'auteur, au dosage des alcaloïdes dans les différentes parties de l'*atropa belladona* et du *datura stramonium*. La potasse du procédé du codex s'y trouve remplacée par l'ammoniaque, et l'éther de pétrole y est employé en même temps que le chloroforme. On épuise deux fois, à la température de 30°-40°, les parties des plantes pulvérisées par dix fois leur poids d'eau contenant 3 p. 100 de SO^3HO. On passe et on évapore au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse. Les parties albumineuses sont précipitées par 3 volumes d'alcool. L'alcaloïde est en même temps dissout par cet alcool. Repos de vingt-quatre heures dans un endroit chaud, filtration et distillation avec précautions pour retirer l'excès d'alcool. Cela fait, on évapore le résidu acide jusqu'à réduction à un petit volume, de 60 à 30 grammes, et on le secoue ensuite avec de l'éther de pétrole pour séparer des matières résineuses et colorantes. La couche éthérée ayant été décantée, la liqueur aqueuse est neutralisée par l'ammoniaque et secouée à deux reprises avec deux doses successives de chloroforme; afin de le débarrasser des sels ammoniacaux qu'elle a pu dissoudre, on la lave plusieurs fois avec de l'eau. Une distillation à température modérée enlève le chloroforme et le résidu est soumis à une évaporation spontanée dans un verre de montre.

Procédé de M. Lefort.

Mille grammes de feuilles de belladone sèches sont contusées grossièrement et épuisées par l'eau bouillante contenant 10 grammes d'acide tartrique. La colature, passée, évaporée

en consistance d'extrait mou fournit environ 200 grammes de produit que l'on traite en trois ou quatre fois au bain-marie à 50° par un litre d'alcool à 95°. Après la distillation, le résidu est concentré jusqu'à ce qu'il pèse 50 grammes, on l'agite alors dans un flacon avec de l'éther, qui dissout la chlorophylle et une petite quantité de résine, sans toucher au tartrate d'atropine. Le liquide coloré est remplacé par de nouvel éther auquel on ajoute une solution de potasse caustique dans 4 grammes d'eau. La potasse chasse l'atropine qui se dissout dans l'éther. Plusieurs traitements par l'éther sont nécessaires pour enlever la totalité de l'atropine. On distille les différents produits de ces lavages réunis, puis on dissout le résidu dans l'acide sulfurique dilué. On forme ainsi du sulfate d'atropine laissant en liberté une petite quantité de résine.

Cette nouvelle solution est concentrée, additionnée de bicarbonate de soude jusqu'à cessation d'effervescence, enfin, soumise à l'action de l'éther qui dissout l'atropine, pour l'abandonner ensuite par évaporation spontanée.

Procédé de M. W. Procter.

Le procédé de M. W. Procter tient du procédé de Mein et de celui de Rabourdin. Au premier, il emprunte la chaux et l'acide sulfurique, au second le chloroforme et la potasse.

Six cent grammes de racines de belladone sont humectés d'alcool et tassés dans un appareil à déplacement. On pousse la lixiviation jusqu'à l'obtention de 4 litres de teinture environ, dans laquelle on a introduit 30 grammes de chaux éteinte. Au bout de 24 heures de contact avec agitation fréquente, on sature la liqueur par l'acide sulfurique en très léger excès; on filtre, on réduit à 80 grammes par l'évapo-

ration le poids du liquide que l'huile grasse recouvre d'une pellicule cristalline. Cela fait, on étend ce liquide de 100 gr. d'eau, et on le jette sur un filtre mouillé qu'on lave jusqu'à ce que le poids des liqueurs atteigne 250 grammes.

A ce moment, première affusion de chloroforme (30 gr.), agitation vive. Le chloroforme se charge du sulfate d'atropine ; on le sépare et la liqueur est additionnée d'une nouvelle quantité de chloroforme, égale à 45 grammes et de potasse jusqu'à réaction franchement alcaline. On agite encore énergiquement, et on laisse se déposer le chloroforme lequel, recueilli à part, abandonne, par évaporation spontanée, l'atropine. Mais l'alcaloïde ainsi obtenu n'est pas pur. Pour le rendre tel, il faut lui faire subir une dernière opération qui consiste : 1° en une dissolution dans l'alcool mêlé d'un peu de charbon animal lavé ; 2° en une filtration suivie d'une cristallisation définitive.

Procédé de Wasilewsky.

On fait digérer, pendant 24 heures, à 50°, des feuilles *d'Atropa-belladona*, coupées finement avec de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique. L'extrait aqueux est agité avec du chloroforme, puis rendu alcalin et encore agité plusieurs fois avec ce liquide. Après évaporation de la solution chloroformique, on obtient l'atropine cristallisée jaunâtre : 750 gr. de feuilles ont donné 0 gr. 416 d'alcaloïde.

Si nous comparons entre eux tous les procédés que nous venons d'énumérer, nous trouvons qu'ils peuvent être résumés en un mode général de préparation appliqué à l'extraction de tous les alcaloïdes.

La première chose à faire, quelles que soient, d'ailleurs, les parties des plantes traitées, est de choisir un dissolvant

dont la nature varie, ici, l'eau acidulée; là, l'alcool, dans un cas, l'eau de végétation même de la plante, qu'on additionne; dans l'autre, ce suc alcalinisé par une base minérale.

Quel est le rôle de l'acide? Quel est le rôle de la base?

L'acide se substitue aux acides: malique, acétique, etc., avec lesquels l'alcaloïde se trouve naturellement combiné; il s'empare de l'atropine, formant avec elle un sel.

La base précipite l'atropine de ses combinaisons naturelles.

Pour avoir l'alcaloïde simple, on traite le dissolvant par une base, lorsqu'il a été acidulé, et, au contraire, par un acide lorsqu'il a été alcalinisé.

Les acides employés sont: l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide tannique, l'acide tartrique.

Quant aux bases, c'est surtout la potasse et quelquefois l'ammoniaque.

L'alcaloïde ayant été ainsi mis en liberté, il ne s'agit plus que de le dissoudre dans un liquide parfaitement approprié, lequel liquide est: ou l'alcool qui a déjà servi à épuiser la plante, et qu'on enlève par distillation; ou l'éther, ou le chloroforme. Dans ce dernier, l'atropine est éminemment soluble.

L'éther sert tantôt à enlever les résines, tantôt à dissoudre l'alcaloïde lui-même.

PROPRIÉTÉS DE L'ATROPINE.

Propriétés physiques.— L'atropine cristallise en aiguilles prismatiques blanches transparentes et soyeuses, groupées. Ces cristaux, abandonnés à la température ordinaire, longtemps au contact de l'air et de l'eau, passent à l'état amorphe. Ils disparaissent même complètement dans le liquide qui se

colore légèrement en jaune, et c'est en vain qu'on a recours à l'évaporation pour les faire revenir à leur état primitif.

On n'obtient qu'une matière «incristallisable» soluble en toute proportion dans l'eau. L'atropine ainsi altérée, a une odeur narcotique nauséabonde; toutefois, elle conserve ses propriétés vénéneuses. En la combinant avec un acide et en traitant la dissolution par un alcali, on la retrouve avec sa disposition cristalline normale (Geiger, Hesse).

Incolore et inodore, quand elle est pure, l'atropine a une saveur âcre et amère.

Point de fusion.— Elle fond à 90° d'après Wurtz, E. Caventou, Soubeiran, Regnault, Andouard.

D'après Wynter Blyth (*journ. of. th. chemical society*, août 1878. p. 313), ce point de fusion s'élève jusqu'à 97°. Enfin, d'après Berthelot et Jungfleisch (chim. org.), c'est le chiffre 113.5 qu'il faudrait admettre, avec Ladenburg qui le détermine ainsi, pour l'atropine synthétique, comme nous le verrons plus loin.

L'atropine fond en un liquide incolore et transparent qui se prend par le refroidissement en une masse cassante, dans laquelle, après une fusion longtemps prolongée, on remarque des cristaux (petites aiguilles groupées en étoile) agglomérés.

Point de volatilisation.— A 140°, elle se volatilise, et elle est susceptible alors de se condenser sur une surface refroidie.

Solubilité.— La solubilité offre des variantes nombreuses.

L'atropine se dissout dans:

Eau froide: 200 p. (Vurtz, Gubler); 280 p. (Andouard); 300 p. (Berthelot, Jungfleisch, Regnault); $\frac{1}{500}$ (Geiger, Hesse, Mein).

Eau chaude: 50 p. (Gubler).
Alcool une fois et demie son poids (Gubler).
Ether. 25 p. (Gubler).

Agenda du chimiste.— (1883).

100 parties d'eau dissolvent.....		0	3 d'atropine.
—	— — bouillante.....		2
—	— alcool		40
—	— — bouillant.....		atropine très soluble
—	— huile d'olives.....		3
—	— éther.		3
—	— — bouillant.....		15
—	— chloroforme.....		30
—	— benzine.....		5

Pettenkofer donne les chiffres suivants:

51 gr. 19 atropine pour 100 gr. chloroforne.
2 gr. 62 — — — huile d'olives.

Suin répétant les expériences de Pettenkofer trouve:
2.344 pour l'huile d'olives, au lieu de 2 gr. 62.

Pouvoir rotatoire.— L'atropine est faiblement lévogyre.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

La solution d'atropine et sa vapeur ramènent au bleu le papier de tournesol rougi et humecté.

Action des corps minéraux simples ou composés.

Action de l'oxygène.— «Chauffé à la flamme dans une »cueillère, l'atropine fond promptement, répand des vapeurs »empyreumatiques, brunit et s'enflamme: elle brûle avec »une flamme d'un jaune clair peu fuligineuse, sans laisser de

»cendres» : telle était la remarque faite par Mein, Geiger, Hesse, etc., dès le début des études sur l'alcaloïde de la belladone, 1833-1834. Plus tard, 1850, le phénomène fut constaté mieux encore par M. A. de Planta qui chauffant de l'atropine sur une lame de platine la vit fondre facilement, se boursouffler en émettant des brouillards blancs, s'enflammer ensuite et brûler avec une flamme très éclairante en laissant un charbon noir et brillant. Enfin, M. Pfeiffer perçut l'odeur benzoïque accompagnant cette combustion, 1864. Ce ne pouvait évidemment être là que la conséquence d'une oxydation de l'atropine, et le fait devait se reproduire si l'on soumettait l'atropine à l'action de l'oxygène naissant, à une haute température.

Effectivement, M. Pfeiffer distilla de l'atropine avec du bichromate de potasse et de l'acide sulfurique, et obtint de l'hydrure de benzoyle et de l'acide benzoïque sublimé ; or, nous savons que l'odeur benzoïque est due, non pas à l'acide benzoïque, inodore absolument quand il est pur, mais à l'hydrure de benzoyle.

Cette action de l'oxygène sur l'atropine a été confirmée maintes fois, depuis Pfeiffer, par Gulielma, Otto, Herbst, Brünner, entre autres chimistes.

L'hydrure de benzoyle et l'acide benzoïque ne sont pas les seuls composés qui résultent de l'oxydation de l'atropine. Il se produit en même temps de l'acide carbonique, de l'oxyde de carbone, des produits ammoniacaux et de l'azote. Ce dernier gaz est dû à une petite quantité d'air dont il est difficile d'éviter la présence dans les analyses. Ces faits ont été énoncés par M. Bourgoin, en 1868-1870, à la suite de recherches nombreuses sur l'électrolyse des composés organiques, recherches sur lesquelles nous insisterons davantage dans l'alinéa consacré au sulfate d'atropine.

Action de l'hydrogène.— A cet égard, nos connaissances sont restreintes. M. Schutzenberger a bien soutenu que l'action de l'hydrogène sur les alcaloïdes en solution acide donnerait des dérivés, différant des alcaloïdes primitfs par une molécule d'eau qu'ils renfermeraient en plus; mais M. D. Howard (*Chemical news*, t XXVIII, p. 253) n'est pas de cet avis, s'appuyant sur ce que certains alcaloïdes (cinchonine, cinchonidine), traités par le zinc et l'acide sulfurique étendu ne dégagent de l'hydrogène que si l'acide sulfurique est en grand excès.

Action du chlore.— Le chlore altère fort peu l'atropine (Geiger, Hesse); c'est là une opinion qu'il convient de n'accepter qu'avec réserves. En thèse générale, il faut du reste croyons-nous faire des réserves sur tout ce chapitre des actions des métalloïdes sur les alcaloïdes en général.

Son action, bien que moins énergique et moins nette ici que sur la plupart des alcaloïdes naturels (codéine, strychnine), est appréciable. Il se forme, en effet, un liquide jaunâtre, dans lequel on trouve du chlorhydrate d'atropine, qui, selon toute probabilité, doit être accompagné d'un produit de substitution quelconque (action du chlore sur les alcaloïdes, en général (Vurtz, Dict., t. I, pag. 101).

Action du brome. — Le brome paraît agir comme le chlore sur l'atropine pas plus que celle du chlore; du reste, son action n'est encore bien déterminée.

Action de l'Iode. — L'iode dissous dans l'iodure de potassium précipite l'atropine en brun. Ici, ce ne serait plus comme dans le cas du chlore ou du brome, un produit de substitution qui se formerait en même temps qu'un chlorhydrate ou un

bromhydrate, ce serait une véritable combinaison dans laquelle l'atropine jouerait le rôle d'un métal (d'après Pelletier). L'Iode en réagissant sur les alcalis végétaux, fournit non comme Pelletier l'admettait, des iodures d'alcalis végétaux, mais bien des iodures d'iodhydrates, un véritable iodure, par conséquent, susceptible, comme le tétraiodure de morphine, le triiodure de codéine, le sesquiiodure de narcéine, le triiodure de narcotine, le triiodure de cinchonine de cristalliser (Jogersen).

En abandonnant au repos, dans des vases couverts incomplètement des solutions très étendues d'atropine, avec 3 molécules d'acide chlorhydrique et 3 molécules d'iodure de potassium, on obtient de beaux prismes bruns de triiodure d'atropine.

Le chlorhydrate d'atropine traité par l'iodure ioduré de potassium donne un produit qui, cristallisé dans l'alcool bouillant, se présente sous la forme de lamelles métalliques d'un gris bleuâtre. C'est du pentaiodure d'atropine, qui s'obtient aussi en faisant bouillir le triiodure avec de l'alcool à 70 centièmes. (*Bull. soc. chimique*, ann. 1870, 1^er^ semestre, nouvelle série, tome XIII, page 178 et suiv.)

Hydrogène sulfuré.— D'après M. Schmidt (*Journ. pharm. et chim.*, 4^e^ série, t. XXIV, page 351), le sulfhydrate d'ammoniaque, agissant sur l'atropine en solution alcoolique, ainsi que le gaz sulfhydrique agissant sur l'alcaloïde libre, produiraient une combinaison analogue à celle de la strychnine avec le bisulfure d'hydrogène obtenue par Hoffmann en 1868.

Chlorure d'or. — Le chlorure d'or, légèrement acide, donne avec l'atropine un précipité, couleur jaune citron, qui prend au bout de quelque temps de repos une structure cristalline, et paraît représenter (Mein-Geiger et Hesse,

Journ. pharm. et chimie, ann. 1854, t. XX, page 91); en effet, une combinaison double de chlorhydrate d'atropine et de bichlorure d'or; le chloraurate d'atropine, qu'on obtient (Wurtz, Dict.) en versant une solution concentrée de chlorhydrate d'atropine, dans une solution étendue de chlorure d'or, en ayant soin d'agiter continuellement pendant le mélange.

Chlorure de platine. — Le chlorure de platine donne un précipité isabelle.

Phospho-pentachlorure d'antimoine. — Ce réactif, proposé en 1859 par Schulze (*Journ. pharm. et chim.*, 3e série, t. XXXV, page 392) s'obtient en versant goutte à goutte du pentachlorure d'antimoine dans une dissolution aqueuse d'acide phosphorique. On a ainsi un liquide qui précipite les bases organiques en blanc.

« La sensibilité de ce réactif est telle, qu'il peut faire naître »de légers précipités dans des solutions qui ne contiennent »que 1/5000 d'alcaloïde.» (Wurtz, Dict., t. I, page 100).

Action des acides. — Que se passe-t-il, lorsque l'ammoniaque est mise en présence d'un acide? Les éléments de l'une s'ajoutent aux éléments de l'autre, et l'on a une combinaison parfaitement définie. Exemple: $AzH^3 + HCl = AzH^4Cl$. Ammoniaque plus acide chlorhydrique = chlorhydrate d'ammoniaque et rien n'a été perdu.

Un pareil fait se remarque avec les alcaloïdes, et constitue même une de leurs propriétés les plus importantes, celle, du reste, sur laquelle est basé l'établissement du grand groupe fondamental des alcalis ou amines, dans la classification des dérivés ammoniacaux, en chimie organique.

L'atropine, comme les alcaloïdes de l'opium et autres,

s'unit donc aux acides pour former des composés salins, définis, et cette combinaison a lieu, sans élimination d'eau, par simple addition de tous ses éléments à tous les éléments de l'acide. Ces composés cristallisent difficilement ; abandonnés à l'air, ils se colorent promptement.

Constitution de l'Atropine.

Sa formule a été établie par Liebig en 1834. C'est une base tertiaire. Et en 1850, M. de Planta contrôlant les analyses de Liebig est arrivé au même résultat :

1° En analysant l'atropine libre ;

2° En analysant le chlorure double d'atropine et d'or ;

3° En déterminant la quantité d'acide chlorhydrique gazeux absorbé par un poids donné d'atropine.

4° En déterminant les proportions d'atropine et d'acide sulfurique du sulfate.

La décomposition de l'atropine et sa synthèse ont été le but de nombreux travaux, durant ces vingt dernières années. Nous allons les mentionner dans leur ordre chronologique, avec les résultats obtenus, renvoyant, pour les détails qui n'entrent pas dans le cadre de notre travail, aux revues scientifiques dans lesquelles nous avons puisé.

On peut avoir le point de départ de ces études dans le fait signalé par Pfeiffer (*Journal pharm. et chim.*, 3e série, t. LXV, p. 282), 1864, à savoir : « par une ébullition prolongée avec »la soude caustique, l'atropine donne lieu à une base volatile »qui passe à la distillation et que l'on recueille sur l'acide »chlorhydrique.» Il se forme aussi une combinaison de soude avec un acide particulier.

A peu près à la même époque, l'atropine a été dédoublée (Krant et Lossen), en un acide : l'acide tropique et une base :

la tropine. Ce dédoublement s'opère par l'action de l'hydrate de baryte sur l'atropine. On introduit le mélange dans des tubes scellés, chauffés à 58° et abandonnés pendant huit jours, puis chauffés de nouveau à 100°.

La réaction est beaucoup plus rapide en substituant à l'hydrate de baryte, l'acide chlorhydrique fumant qu'on chauffe à 130° en tubes scellés, pendant quelques heures.

CHAPITRE II.

SELS D'ATROPINE LES PLUS USITÉS.— SES PRINCIPAUX COMPOSÉS.

Nous allons successivement passer en revue les sels d'atropine les plus usités :

Sulfate d'atropine : c'est le plus important.

On peut le préparer de deux manières :

1° Suivant le procédé de M. Maître.

2° Suivant le procédé du Codex

Procédé de M. Maître.— Faites un mélange de une partie d'acide sulfurique et de 10 parties d'alcool à 40° et versez-le goutte à goutte dans une solution composée de : éther pur et sec une partie, et atropine dix parties. Le sel se dépose.

Procédé du Codex.— Atropine une partie, eau distillée deux parties, en poids ; acide sulfurique au $^1/_{10}$ Q. S. Délayez l'alcaloïde dans l'eau distillée ; ajoutez la quantité exacte d'acide pour dissoudre et faites évaporer à siccité de + 30 à 40°.

Propriétés.— Le sulfate d'atropine cristallise en aiguilles déliées, incolores et réunies en aigrettes (Wurtz). Celui du procédé Maître est cristallisé ; celui du procédé du Codex est amorphe. Il est insoluble dans l'éther et très soluble dans l'eau et l'alcool. Bien préparé, il doit être neutre aux réactifs (Andouard). Lorsqu'il existe de l'acide sulfurique en excès, on a du sulfate acide d'atropine.

Le sulfate neutre et le sulfate acide d'atropine ont été soumis, successivement par M. Bourgoin (*Journ. de pharm. et de chimie*, 4e série, t. XI, pages 2 et suivantes), à l'électrolyse, et voici quelles remarques ont été faites:

1° Sulfate neutre d'atropine

Après une décomposition très vive au début, l'action se ralentit peu à peu, et des cristaux très fins d'atropine pure se déposent sur l'électrode négatif.

A l'électrode positif ne se dégage au début que de l'oxygène, mais bientôt apparaissent de l'acide carbonique et de l'oxyde de carbone ; à partir de ce moment, le compartiment correspondant prend une coloration jaune très accusée.

2° Sulfate acide d'atropine.

Dès le début, il se dégage un mélange d'oxygène, d'acide carbonique et d'oxyde de carbone, et le compartiment positif prend une belle coloration jaune. De plus, pendant tout le cours de l'expérience, l'odeur caractéristique d'essence d'amandes amères se dégage du compartiment positif, tandis que, d'autre part, le liquide négatif, après un traitement par la potasse caustique, a donné d'abondantes fumées blanches en présence d'une bagette imprégnée d'acide chlorhydrique.

Que nous prouvent ces résultats ?

Ils nous prouvent, ce que nous avons vu se produire déjà, l'action oxydante de l'acide sulfurique sur l'atropine, dans certaines conditions ; ils nous démontrent surtout ce fait déjà pressenti au début de notre travail, à savoir : que les phénomènes de coloration, d'accumulation d'acide carbonique

et d'oxyde de carbone accompagnés d'hydrure de benzyle, d'une part, et la formation de produits ammoniacaux, de l'autre, sont les résultats de combustion des différents éléments dissociés de l'atropine.

Chlorhydrate d'atropine.

100 parties d'atropine absorbent 13,85 p. de gaz chlorhydrique (de Planta).

Il n'a pas été publié (du moins nous n'en avons pas connaissance), de procédé spécial pour préparer le chlorhydrate d'atropine. C'est un sel qui se trouve plutôt dans les solutions suivantes: soit à la préparation de l'atropine, soit à des essais. Il n'a pas d'emploi définitivement arrêté. D'après Planta, il serait incristallisable. D'après Geiger, au contraire, il cristalliserait en aigrettes réunies en faisceau et inaltérables à l'air.

Les principaux réactifs du chlorhydrate d'atropine sont (ces caractères sont communs à tous les sels d'atropine en général): la potasse, l'ammoniaque, le carbonate de potasse, qui donnent dans des dissolutions très concentrées de ce sel, des précipités pulvérulents facilement solubles dans un excès de réactif

Le chlorure d'or, qui donne un précipité cristallin d'un jaune de soufre peu soluble dans l'acide chlorhydrique.

Le chlorure de platine qui fait déposer une sorte de masse résineuse agglutinée, soluble dans l'acide chlorhydrique.

Le chlorure de mercure qui n'agit, en fournissant un précipité que sur la solution concentrée de chlorhydrate d'atropine.

L'iodure double de mercure et de potassium dont le précipité est blanc et épais, s'agglutinant fortement par addition d'acide chlorhydrique.

La teinture d'iode qui précipite en brun la dissolution de chlorhydrate d'atropine.

La teinture et l'infusion de noix de galle qui ne fournissent de précipité qu'après l'addition d'acide chlorhydrique.

L'acide picrique, enfin, qui y forme un précipité couleur jaune de soufre (Planta 1850).

Acide azotique.

L'acide azotique dissout les cristaux d'atropine sans dégagement de gaz; par l'action de la chaleur, cette solution prend une teinte jaune claire (Geiger, Hesse, Mein), qui ne se produit pas même à chaud, quand l'acide est bien concentré, et elle devient déliquescente et sirupeuse: c'est l'azotate d'atropine (inusité).

Acétate d'Atropine.

L'atropine se dissout dans l'acide acétique en formant avec ce dernier de l'acétate d'atropine qui cristallise en prismes nacrés groupés en étoiles.

Propriétés — L'acétate d'atropine est très soluble dans l'eau; il est insensible au contact de l'air, mais il perd de l'acide acétique à la suite de solutions répétées.

Traité par l'acide acétique, il précipite en blanc sale, ou en blanc bleuâtre, suivant que la solution est plus ou moins concentrée et partant plus ou moins riche en atropine.

De même, une solution au 1/100 donne avec le chlorure d'or un précipité jaune, et une solution au 1/500 un précipité jaune verdâtre.

A 1/400 le chlorure de platine donne encore un précipité jaune sale, mais au-delà rien.

L'acide picrique décèle 1/1000 d'acétate d'atropine, après avoir épuisé toutes les nuances depuis le jaune franc jusqu'au jaune verdâtre.

L'iodure ioduré de potassium va beaucoup plus loin, puisqu'il peut donner naissance à un léger trouble dans une solution d'acétate d'atropine au 1/500000.

Avec le brome dissous dans l'acide bromhydrique, on arrive à une sensibilité de 1/20000; au début, le précipité est jaune clair, à la fin il est verdâtre.

Ces différents caractères sont partagés par tous les alcaloïdes naturels; c'est ce qui explique pourquoi, dans bien des cas, il est si difficile de différencier nettement celui qu'on recherche spécialement, quoiqu'on ait à sa disposition des réactifs d'une sensibilité si grande.

Valérianate d'atropine.

On emploie pour le préparer le procédé Callman. On dissout de l'acide valérianique dans l'éther sulfurique à 0,740, et on ajoute peu à peu la quantité d'atropine nécessaire pour saturer l'acide. Enfin, on laisse évaporer spontanément l'éther. On obtient ainsi un dépôt blanchâtre formé d'amas de petits cristaux. Le valérianate d'atropine cristallise dans le système dérivé du système rhomboïdal; ses cristaux se ramollissent à + 20°; à 32° ils se liquéfient. L'air et la lumière les colorent. Très soluble dans l'eau, moins dans l'alcool et fort peu à l'éther.

Tropine.

La tropine est une base volatile, cristallisée, incolore quand elle est pure, soluble dans l'eau et l'alcool, ainsi que dans l'éther anhydre. Elle fond à 60°.

Une solution aqueuse de tropine donne avec l'azotate d'argent un précipité d'oxyde du métal, et avec le sulfate de cuivre un précipité d'oxyde de cuivre insoluble, comme le premier d'ailleurs, dans un excès de réactif. Dans certaines conditions, l'acide nitrique transforme l'Atropine en apoatropine, dans le dédoublement de laquelle se trouve la tropine.

Elle s'unit aux acides pour former des sels cristallisables ; on connaît :

1° Un chlorhydrate de tropine qui forme avec le chlorure de platine un chlorure double de platine et de tropine ; avec le bichlorure de mercure, un chlorure double de mercure et de tropine ; avec le chlorure d'or un précipité jaune, qui, huileux dans l'eau chaude, se dissout et cristallise à mesure que la température s'abaisse.

2° Un picrate de tropine en cristaux jaunes aiguillés.

3° Un iodhydrate d'éthyle tropine.

4° Un chlorhydrate d'éthyle tropine et une foule d'autres dérivés que, dans le courant des deux dernières années, Merling, Ladenburg, Schmidt et autres ont indiqués et qui sont encore à l'étude. Nous renvoyons le lecteur, pour tous ces faits, et pour tous ceux d'ailleurs qui précèdent et qui suivent aux comptes rendus des Sciences de 78 à 83.

Nous n'insisterons pas sur les propriétés de ces composés, nous les avons signalés comme mémoire simplement.

Acide tropique.

Cristallise en prismes, déliés et fins. Il est incolore, soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther.

Il fond à 118° ; s'obtient en chauffant en vase clos à 150° pendant quelques heures l'atropine avec l'acide chlorhydrique fumant.

Il est susceptible de s'unir aux bases, pour former des sels cristallisables, comparables au type : tropate de chaux.

Tropate de chaux.

Ce sel se présente sous trois formes: 1° cristallisé en tables rhomboïdales ; 2° à l'état anhydre en aiguilles ; 3° en cristaux renfermant une quantité d'eau, qui n'a pu être déterminée.

Chauffé à 100°, à l'air, il se transforme, et sa composition se rapproche très lentement de l'atropate de chaux. (Voir un peu plus loin.)

Chauffé à 200°, pendant 2 ou 3 heures, dans une atmosphère d'hydrogène, le tropate de chaux ne change pas sensiblement de poids.

Enfin, chauffé à 220°, le tropate de chaux se décompose en donnant des gouttelettes huileuses ayant l'odeur de l'essence d'amandes amères, du carbonate de chaux et d'autres composés calcaires, à acides voisins de l'acide tropique.

La tropine et l'acide tropique ne sont pas toutefois les seuls produits du dédoublement de l'atropine.

En effet, si dans le procédé par l'hydrate de baryte, la température est portée de 58 à 125°, ou bien si l'atropine est soumise à une influence plus prolongée de l'acide chlorhydrique, en vase clos, l'acide tropique est, à son tour, décomposé en acide atropique, et en acide isatropique. Ces deux derniers acides ne sont autre chose que des produits de déshydratation de l'acide tropique. En effet, si l'on traite l'acide atropique par l'un des procédés d'hydrogénation usités, par les chlorures et l'amalgame de sodium, par exemple, on arrive à reproduire (Ladenburg) l'acide tropique.

M. Merling transforme l'acide atropique en acide tropique en chauffant à 100° en tubes scellés, 10 grammes d'acide atropique avec 200^{cc} HCl fumant. Il obtient ainsi une huile inco-

lore (acide chlorhydratropique) qui se prend en une masse cristalline lorsqu'on ouvre le tube, cristallisant d'ailleurs, dans le sulfure de carbone bouillant, en petites tables rectangulaires, incolores, solubles dans l'alcool, l'éther, la benzine, insolubles dans l'eau froide.

M. Fittig, en ajoutant de l'acide bromhydrique, à froid, à de l'acide atropique, a obtenu un acide bromhydratropique qui, traité par les carbonates alcalins, engendre l'acide atrolactique isomère de l'acide tropique (*Bulletin société chimique de Paris*, t. XXXVII, N° 11, page 521, juin 1882).

Propriétés de l'acide atropique.— L'acide atropique est isomère avec l'acide cinnamique de la série des acides incomplets, monobasiques, à fonction simple. Il cristallise en prismes clinorhombiques. Peu soluble dans l'eau, dans l'alcool, il fond à 106° en répandant l'odeur d'hydrure de benzoyle.

On connaît plusieurs atropates :

L'atropate de potasse, l'atropate d'argent, l'atropate de chaux, qu'on prépare en sursaturant l'acide par un lait de chaux, absorbant l'excès de chaux par un courant d'acide carbonique, faisant bouillir, évaporant à siccité, reprenant par l'eau bouillante, filtrant et évaporant très lentement.

SYNTHÈSE DE L'ATROPINE.

C'est M. Ladenburg dont les travaux sur l'alcaloïde de la belladone sont nombreux, qui a effectué cette synthèse en 1879. Le tropate de tropine est soumis à l'action prolongée d'un excès d'acide chlorhydrique dilué, en chauffant le mélange à la chaleur du bain-marie. Tout d'abord un corps huileux se précipite qu'on sépare. La liqueur claire est neu-

tralisée par du carbonate de potasse, ce qui détermine la séparation d'une nouvelle proportion du composé huileux. On filtre ; on ajoute un excès de carbonate de potasse, un liquide huileux gagne le fond du vase où il cristallise peu à peu. Les cristaux obtenus sont de l'atropine brute ; on les essore avec soin, on les dissout dans la moindre quantité possible d'alcool, et afin de précipiter définitivement l'alcaloïde, on verse dans cet alcool 5 fois son poids d'eau. L'atropine synthétique possède les mêmes propriétés que celle extraite directement de la belladone.

CHAPITRE III.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'ATROPINE.

Ces effets sont, dit Gubler, très multipliés et très divers, changeant aisément de sens, suivant les doses, les périodes et les circonstances accessoires, suivant le mode d'administration. Nous posons, en fait que, d'une manière générale, l'atropine est un poison intense, et qu'elle est même, avec l'aconitine, la nicotine et la cicutine, le plus violent des alcaloïdes connus. C'est là ce que le pharmacien et le médecin ne doivent jamais oublier, et son emploi doit être, de la part de l'un, comme de la part de l'autre, l'objet d'une grande circonspection. On ne peut s'empêcher de reconnaître toutefois, que l'action de l'atropine est soumise à une certaine variabilité, dépendant, comme nous l'avons dit plus haut, des circonstances et des milieux d'absorption.

Ainsi, les escargots sont à peu près insensibles à cette action. Le lapin et le cobaye peuvent facilement être alimentés avec les feuilles et même avec les racines d'*atropa belladona* pendant longtemps et sans en souffrir. M. Heckel (Mém. à l'Académ. de Médecine, 1879), professeur à la Faculté des Sciences de Marseille, a étudié l'influence de la belladone et des autres solanées vireuses sur certains animaux, et voici les résultats qu'il a obtenus :

Le lapin et le cobaye jouissent d'une immunité complète

vis-à-vis de cette alimentation toxique, au premier chef pour l'homme.

L'animal ne passe pas subitement sans doute au régime « solanique » sans en souffrir ; on le voit maigrir d'une manière sensible ; mais bientôt l'accoutumance se fait et l'animal reprend son aspect ordinaire.

Ce qu'il y a d'assez curieux, c'est qu'on n'a jamais, dit M. Heckel, observé de dilatation de la pupille. Or, comme nous le verrons un peu plus loin, ce phénomène de la mydriase est pour ainsi dire la réaction physiologique caractéristique de l'atropine, la forme la plus habituelle et la mieux connue en laquelle se traduit son intervention, au moins celle qui est directement extérieure. Si elle est absente dans le cas d'ingestion de la plante chez les animaux dont parle M. Heckel, c'est une preuve que le principe actif varie, dans ses effets, avec les modes d'administration.

Les jeunes animaux comme le kanguroo (marsupiaux) soumis dès leur naissance, au régime « solanique », n'en souffrent aucunement, au contraire, ils languissent quand on les met sans transition au régime ordinaire.

L'atropine a été directement administrée aussi, d'une part, à des lapins soumis à l'alimentation belladonée.

D'autre part, à des lapins alimentés d'une façon ordinaire.

Les uns et les autres sont mydriatisés, mais tandis qu'il est nécessaire d'appliquer extérieurement aux premiers 0 gr. 10 centigr. d'atropine (dans 100 gr. d'eau), une dose trois fois moindre (0 gr. 03 centigr.) suffit pour les autres.

De même, ces derniers sont tués par (0 gr. 45 centigr.) de sulfate d'atropine administré par la voie hypodermique, tandis que les premiers supportent jusqu'à 0 gr. 60 d'alcaloïde.

M. Heckel va plus loin et affirme que les lapins nourris de feuilles de belladone ont pu être mangés impunément, fait qui s'explique par la rapidité de l'élimination

du toxique, détruit probablement dans le torrent circulatoire.

Bien que l'atropine soit plus constante dans son action que la belladone elle-même, dont l'intensité active diffère avec l'âge et l'état sauvage ou cultivé de la plante, elle n'est pas exempte de certaines variations. Aussi l'atropine impure et unie au principe résineux qui l'accompagne presque toujours, après une première préparation imparfaite, détermine des phénomènes cérébraux plus prompts et plus intenses que ne le fait l'alcaloïde pur (Hepp. Strasbourg.)

Cette action se relie à deux ordres de phénomènes :

1° Des phénomènes généraux,

2° Des phénomènes locaux.

Nous allons les décrire rapidement. Lorsqu'ils se produisent par suite de l'administration de doses normales d'atropine, ils restent purement physiologiques. Si ces doses viennent à être dépassées, l'intensité active du médicament n'étant plus en rapport direct avec la puissance de résistance du milieu dans lequel elle se manifeste, il y a intoxication réelle. Suivant les effets physiologiques jusque dans leurs exagérations, nous donnerons les symptômes de l'empoisonnement atropique.

Phénomènes généraux. — Si les auteurs ne sont pas d'accord sur le mécanisme de ces phénomènes, ils s'entendent tous du moins ou à peu près sur les formes de leurs manifestations.

L'action topique d'une solution diluée d'atropine amène une constriction marquée des petites artères en diminuant leur calibre: de là résulte une accélération de la circulation artérielle, suivie d'assez près par une stase sanguine des veines d'abord, puis des capillaires (Wharton). Les capillaires eux-

mêmes (Harley) subissent un retrait de leurs parois, avec exagération du courant sanguin ; les vaisseaux cérébraux (Brown) Haydem, Meuriot (Thèse doct. 1868), les artères diminuent de volume. En somme, point initial, contraction des vaisseaux artériels et veineux et des capillaires ; point milieu : accélération du courant sanguin ; point final : stase sanguine, retour progressif à l'état primitif. Ce retour s'effectue assez rapidement, quand il est consécutif à l'action topique de l'atropine ; il est plus lent à se produire à la suite de l'action diffusée.

Que l'on admette, pour expliquer le mécanisme des faits qui précèdent, l'excitation directe par l'atropine, des fibres musculaires lisses des vaisseaux sanguins avec Brown, ou que l'on admette avec Haydem et Meuriot, l'excitation réflexe, il faut reconaître à l'atropine une propriété tonique excitatrice puissante. L'excès dans la dose d'alcaloïde administrée doit amener une contraction complète des parois des canaux sanguins, due immédiatement à la paralysie des vaso-moteurs. Ici l'action toxique intervient avec tout son cortège de complications aboutissant à la terminaison fatale de la vie du sujet.

Phénomènes locaux. — *Estomac.* — La muqueuse gastrique n'est pas irritée sensiblement.

Peau dénudée. — Sensation de cuisson et de picotement assez vive, fluxion sanguine.

Œil. — C'est sur l'œil surtout que s'exerce l'action de l'atropine. Elle produit une dilatation anormale de la pupille, accompagnée de l'abolition plus ou moins complète des mouvements de l'iris, qu'on désigne sous le nom de mydriate ; $^1/_{200000}$ de grain suffit pour provoquer le phénomène.

Cette dilatation de la pupille est précédée d'une sécheresse de la bouche et de la gorge déterminant une soif intense. Elle est accompagnée de troubles nombreux de la vision, sur lesquels nous ne pouvons insister ici. Le sujet y voit double et trouble, comme on dit, en même temps qu'il sent sa face engourdie, ce qui l'empêche de parler. La déglutition devient pénible. Avec la céphalalgie surviennent des éblouissements, des vertiges, des hallucinations tour à tour gaies ou pénibles, du délire, quelquefois des convulsions, quelquefois de la paralysie du sentiment et du mouvement.

Dans les cas funestes, les conjonctives s'injectent de vaisseaux bleuâtres, les yeux sont proéminents, le délire reste folâtre ou devient furieux. Le limbe de l'iris finit par s'immobiliser et n'obéit plus à l'excitation lumineuse. La rétine anesthésiée ne fixe plus aucune impression. Les nausées, les vomissements apparaissent ; la station et la marche sont incertaines, les syncopes se succèdent rapidement, le cœur bat tumultueusement, la respiration est courte, précipitée, irrégulière; surviennent enfin la paralysie, les tremblements, le tétanos, le coma et la mort.

CHAPITRE IV.

USAGES THÉRAPEUTIQUES. — PRINCIPALES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES DE L'ATROPINE.

L'atropine, sous forme de sulfate surtout et de valérianate, est employée :

1° Comme mydriatique ; c'est sa propriété de dilatation de la pupille qu'on met à profit, dans ce cas ;

2° Quelquefois comme diurétique pour exciter la sécrétion rénale ;

3° Contre les résistances musculaires, contre la constipation chez les sujets nerveux, contre les névralgies, la gastralgie, la colique de plomb, la toux quinteuse spasmodique, le tétanos traumatique ou spontané.

Elle s'administre par toutes les voies. Pour l'intérieur, on en donne moins de 1 milligramme à la fois, puisque la dose généralement prescrite ne dépasse pas 1 milligramme de valérianate ou de sulfate. Cette dose est répétée 2, 3 et même 4 fois par jour. Mais il est prudent de débuter par des prises de 5 décimilligrammes seulement (Gubler, Commentaires thérapeutiques, p. 760 et suiv.)

On prépare :

1° Un sirop d'atropine ; 2° une teinture ; 3° des granules ; 4° des prises ; 5° un collyre ; 6° une pommade ; 7° une solution pour injections hypodermiques.

Sirop d'Atropine.

Atropine..... 0 gr. 1 décig.
Sirop simple..... 1000 grammes.

Dissolvez l'atropine dans 10 grammes d'eau additionnée d'acide chlorhydrique : gutt 1 ; mêlez.

100 grammes de sirop contiennent 1 centigr. d'atropine. Dose 0,20 à 50 grammes (Officine).

Gubler conseille 1 décigr. de substance active pour 2 kilogr. de sirop médicamenteux. Dose de 10 à 30 grammes.

Teinture d'Atropine.

1° Atropine..... 1 gramme.
Alcool à 85°..... 40 —

Dissolvez : De 1 à 5 gouttes en potion (Bouchardat).

2° Atropine..... 1 gramme.
Alcool à 90°..... 40 —

Faites dissoudre de 1 à 5 gouttes en potion (Trousseau et Pidoux).

3° Même formule que celle de Bouchardat ; administration de 1 à 3 gouttes en potion (Gubler).

Pilules d'Atropine.

Atropine..... 0 gr. 1 décigr.
Miel et Guimauve..... Q. S.

Faites 100 pilules à administrer de 1 à 10 par jour progressivement dans les cas d'épilepsie, de chorée et autres névroses (Bouchardat).

Granules d'Atropine

Atropine	0 gr. 10 centigr.
Sucre de lait pulvérisé.....	4 grammes.
Gomme arabique pulvérisée....	0 gr. 90 centigr.
Sirop de miel.	Q. S.

Triturez longtemps l'atropine dans un mortier de porcelaine, avec le sucre de lait que vous ajouterez par petites portions à la fois ; mêlez la gomme arabique et faites avec le sirop une masse pilulaire bien homogène. Divisez en 100 granules que vous argenterez.

Chaque granule contient 1 milligr. d'atropine (Codex).

Gubler croit plus prudent de réduire la dose de chaque granule de 1 milligramme à un demi-milligramme, en adoptant la proportion donnée par Bouchardat pour les pilules.

Prises d'Atropine.

Les prises d'atropine sont chacune de un quart de milligramme, avec addition de sucre blanc, Q. S,

Collyre d'Atropine.

Atropine.....	0 gr. 10 centigr.
Eau distillée.....	100 gr.

Dissolvez ; entourez le flacon de glace (Bouchardat).

Autre formule.

Atropine.....	0 gr. 05 centigr	
Eau distillée.....	20 gr.	(Bouchardat).

Pour obtenir des effets plus prompts et plus énergiques.

Formule des Hôpitaux.

Sulfate d'atropine.... 0 gr. 09 centigr.
Eau distillée..... 30 gr.

Dissolvez.

Pommade d'Atropine.

Atropine ..... 1 gr.
Axonge ..... 25 gr.

Mêlez. (Guibert)

Ne pas étendre cette pommade au voisinage d'une muqueuse, sur une surface excoriée ouverte à l'absorption.

Solution pour injections hypodermiques.

Sulfate neutre d'Atropine.... 1 gr.
Eau distillée..... 100 gr.

Dissolvez.

Filtrer avec beaucoup de soin et pour conservation, remplacer l'eau distillée par l'eau de laurier-cerise.

FIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
Membre correspondant de l'Institut,
G. CHANCEL.

Vu :
Pour le Directeur de l'École,
Le Professeur délégué,
J.-E. PLANCHON.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Stuani, Cooper et Bouchardat.— Recherches physiologiques et thérapeutiques sur l'atropine (*Annuaire thérapeutique* 1848).

Hirtz.— Etude chimique sur la valeur des extraits les plus usités (*Bulletin général de thérapeutique*, t. LX).

Archives de Médecine 1865.— Recherches expérimentales sur les alcaloïdes de la famille des solanées.

Réveil et Parisel.— *Annuaire pharmaceutique.*

Chevalier et Baudrimont.— Dictionnaire des falsifications (belladone feuilles).

Delpech.— Etude des extraits des racines des solanées vireuses (thèse école de pharmacie de Paris 1862).

Union pharmaceutique.

Gunther.— Dosage des alcaloïdes dans les différentes parties de l'*Atropa belladona* (t. x, année 1869, page 302).

Bezold.— Action physiologique de l'Atropine (page 304).

Krant.— Dédoublement de l'atropine (page 183).

Dubail.— Association thérapeutique de l'opium et de la belladone (page 206).

Tome XIII.— Solutions antiseptiques d'atropine (septembre 1882, pages 410-411).

Valentin.— Du sirop de belladone (décembre 1881).

Tome XXI.— Sur les alcaloïdes naturels et mydriatiques des solanées (avril 1880, page 106).

Léon Perier.— Différenciation des alcaloïdes toxiques au moyen de quatre réactifs aidés de la chaleur et de l'eau (tome XX, septembre 1879).

Tome XVII – Sur l'emploi de l'eau de laurier-cerise comme véhicule dans les injections sous-cutanées, et de l'eau d'ulmaire pour la conservation des solutions d'alcaloïdes (pages 357 et 131). Sur l'antagonisme du jaborandi et de la belladone (page 109).

Bertold-Dresde.— Alcoolé d'atropine, sirop d'atropine (tome XVIII, page 6).

Catton.— Effets physiologiques de l'opium et de la belladone (tome XII, page 51)

Tome XXII — Antagonisme entre le chlorhydrate de pilocarpine et le sulfate d'atropine (page 417).

Tome XXIII.— Sur l'alcaloïde de la racine de belladone (page 63).

Tome XX.— Formules pour injections hypodermiques (page 345-348).

Tome XIX.— Salicylate d'atropine (pag. 323).

Mascarel.— La belladone dans la traitement de la coqueluche (pages 114-117).

Tome XIV.— Recherches toxicologiques de l'atropine (août 1873, page 244).

Koning Over.— *De antagonistis che Werking van het.*

Morphium.— *En de atropina aruhem* 1870,

Gubler et Labbée.— De l'antidotisme ou de l'antagonisme thérapeutique (*Bull. de thérap.* 1873, t. LXXXIV, page 510).

Briand et Chaudé.— Manuel de médecine légale contenant un traité de chimie légale par Bouis (Paris 1874, page 737.)

Anderson.— *On the influence of belladona in counteracting the poisonaus. Effects of opium* Edimburghmouthly. *Journ. of. medic science*, 1854, vol. XVIII, p. 377 et *Bulletin de thérapeutique*, 1856, t. L, p. 469.

Vulpian.— Leçons sur l'appareil vaso-moteur, Paris 1875, t., II, pages 144 et suivantes.

Bouchardat.— Matière médicale.

Journal de pharmacie et de chimie.— A partir de l'année 1834 jusqu'à nos jours.

Bulletin de la société chimique de Paris.— t. XXXVII, nos 10, 11 ; XXXVIII, nos 1, 8, 9 ; XI, nos 6, 7.

Andouard.— Traité de pharmacie.

Soubeiran.— Traité de pharmacie, réédité par Regnault.

Girardin.— Chimie.

Wurtz.— Chimie médicale.

Deschamps d'Avallon.— Compendium de pharmacie,

Littré et Robin.— Dictionnaire de médecine et de chirurgie.

Berthelot et Jungfleisch.— Chimie organique.

Pelouze et Frémy.— Chimie générale.

Wurtz.— Dictionnaire de chimie, article *Alcaloïdes*, article *Atropine* ; t. I, supplément : article *Atropine*.

Guibourt.— Drogues simples.

Henry et Guibourt.— Traité de pharmacie.

Baumé.— Traité de pharmacie.

Jaccoud.— Dictionnaire de médecine et de chirurgie : articles *Belladone*, *Atropine*, *Narcotiques*.

LISTE DES PRÉPARATIONS

Atropine.

Sulfate d'atropine.

Valérianate d'atropine.

Chlorhydrate d'atropine.

Huile de belladone.

Teinture éthérée de belladone.

Suppositoires belladonés.

Extrait de belladone.

Emplâtre de belladone.